

Update - Opioid-Substitutionstherapie: Arzneimittel / Arzneimittel-Interaktionen / Stimulantien / ADHS

Hans Haltmayer

Beauftragter für Sucht- und Drogenfragen der Stadt Wien
Ärztlicher Leiter Suchthilfe Wien

Opioid-Substitutionstherapie – leicht gemacht
10.März 2023

Arzneimittel

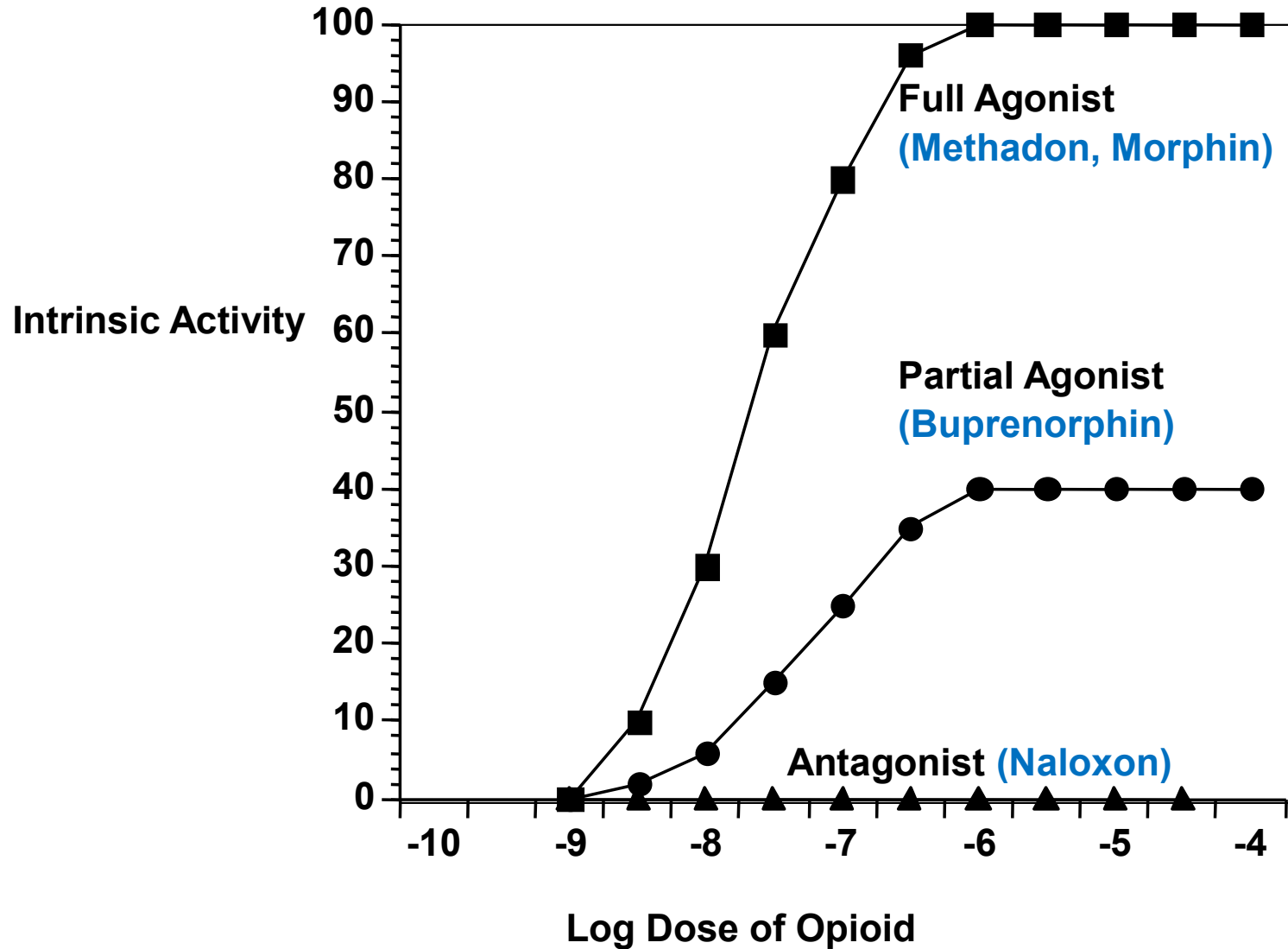
OAT in Österreich ...Wirkstoffe und zugelassene Arzneimittel

- d/l-Methadon (Magistraliter, Methasan[®])
- Levomethadon (L-Polamidon[®], Levo-Methasan[®])
- Morphin retard (Compensan[®] ret., Substitol[®] ret.)
- Buprenorphin s.l. (Bupensan[®], Buprenorphin[®] Hexal, Subutex[®] *)
- Buprenorphin Depot-Injektion (Buvidal[®] *)
- Buprenorphin/Naloxon (Suboxone[®], Bupensan[®] Duo)

* nicht erstattungsfähig („No Box“)

Aktivität am μ -Rezeptor

...Dosis-Wirkungsbeziehung



L/D-Methadon (Racemat)

Magistrale Rezeptur

Methasan[®] 10mg/ml Konz. (100/150/300ml)

Methasan[®] Tbl. (5/10/20/40/60mg)

- ↑ Gut eingeführte Substanz (seit 1965)
- ↑ Rasche Resorption (Wirkung nach ~30', Max. nach 3-5h)
- ↑ Hohe Bioverfügbarkeit (60-80%)
- ↑ Lange Wirkdauer (24-36h)



- ↓ Viele AM-Interaktionen (Cytochrom-P450-System: CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2B6)
- ↓ QTc-Zeit-Verlängerung
- ↓ Protrahiertes Entzugssyndrom
- ↓ Kumulationsgefahr → Überdosierungs-Risiko in der Initialphase
- ↓ Häufig Nebenwirkungen (Schwitzen, Gewichtszunahme, Libidoverlust)

Levomethadon

Levo-Methasan[®] 5mg/ml Konz. (100/150/300ml)

L-Polamidon[®] 5mg/ml Konz. (100/300ml)

Levo-Methasan[®] Tbl. (2,5/5/10/20/30mg)

- ↑ Rasche Resorption (Wirkung nach ~30')
- ↑ Lange Wirkdauer (24h)
- ↑ Im Harntest von Morphin unterscheidbar
- ↑ Geringeres Potential an AM-Interaktionen (Cytochrom-P450-System)
- ↑ Geringeres Potential einer QTc-Zeit-Verlängerung
- ↑ Geringeres Nebenwirkungsprofil als d/l-Methadon

- ↓ Protrahiertes Entzugssyndrom
- ↓ Kumulationsgefahr → Überdosierungsrisiko in der Initialphase

1ml Levo-Methasan / L-Polamidon \triangleq **10mg** L/D-Methadon

5mg Levo-Methasan / L-Polamidon \triangleq **10mg** L/D-Methadon

Morphin retard

(Morphinhydrochlorid) Compensan[®] Ftbl. (100/200/300mg)

(Morphinsulfat-pentahydrat) Substitol[®] Kps. (120/200mg)

- ↑ Von Patienten erwünschte Wirkung
- ↑ Gute Verträglichkeit, gute Akzeptanz
- ↑ Rascher Wirkungseintritt (~ 30'), max. Wirkung: 2-3h
- ↑ Lange Wirkdauer (24 h)
- ↑ Pharmakokinetische AMIs vernachlässigbar (Glucuronidierung)
- ← relativ geringe Bioverfügbarkeit bei oraler Appl. (~30%)

Cave: eingeschränkte Nierenfunktion (GFR <60ml/min)

→ Morphin-6-Glucuronid! Starker Agonist am μ -Rezeptor

Buprenorphin

Bupensan[®] SL-Tbl. (2mg/4mg/8mg)

Buprenorphin Hexal[®] SL-Tbl. (2mg/8mg)

- ↑ Rascher Wirkungseintritt (~15-20')
- ↑ hohe Affinität (50x> MO); hohe Bioverfügbarkeit ~ 60%
- ↑ Hohe Anwendungssicherheit („ceiling-effekt“)
- ↑ Langsame Dissoziation → lange Wirkdauer (24-72h); t/2 = 6-8h
- ↑ Gut verträglich
- ↑ Partieller Agonist/Antagonist: ↓ intrinsische Aktivität, geringere Euphorie, Entzugssyndrom bei Einstellung/Umstellung
- ← Bevorzugt für (psychosozial) stabile PatientInnen („Klarheit“)
- ↓ ÜD schwerer zu antagonisieren

Buprenorphin Depot-Injektionslösung

Buvidal® (8/16/24/32mg) - 1x wöchentliche Appl.

Buvidal® (64/96/128mg) - 1x monatliche Appl.

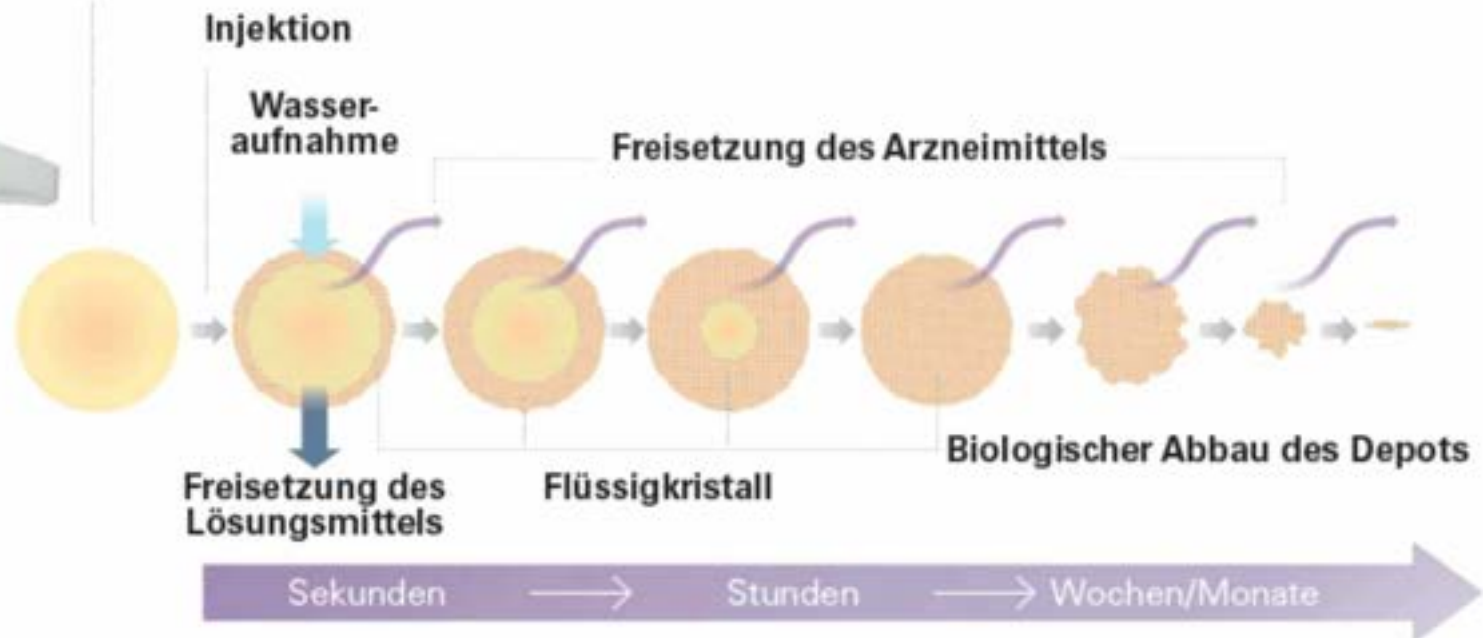
- ↑ Gleiche Wirksamkeit wie Buprenorphin sl.
- ↑ Hohe Autonomie bei guter Stabilität möglich (z.B. Reisen)
- ↑ Kein bitterer Geschmack bei sl Einnahme
- ↑ Keine Dosisschwankungen
- ↑ Man muss nicht an Tabletteneinnahme denken
- ↑ Höhere Kindersicherheit
- ↑ Gut einsetzbar bei schlechter medizinischer Infrastruktur
- ← Vorerst nur bei stabilen Patienten ohne relevanten „Beikonsum“ einsetzbar
- ↓ Appl. nur durch medizinisches Personal
- ↓ Keine Selbststeuerung/ -regulation von Emotionen
- ↓ Lokale Rötungen, Schmerzen, Juckreiz
- ↓ ÜD-Gefahr bei BZD-, Alkohol-, Opiatbeigebrauch infolge der Depotwirkung

Buvidal® Sicherheitsspritze

Sicherheitsvorrichtung zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen nach der Injektion



Flüssige Arzneimittelformulierung vor der Injektion
Natürliche Lipide + Lösungsmittel + Wirkstoff

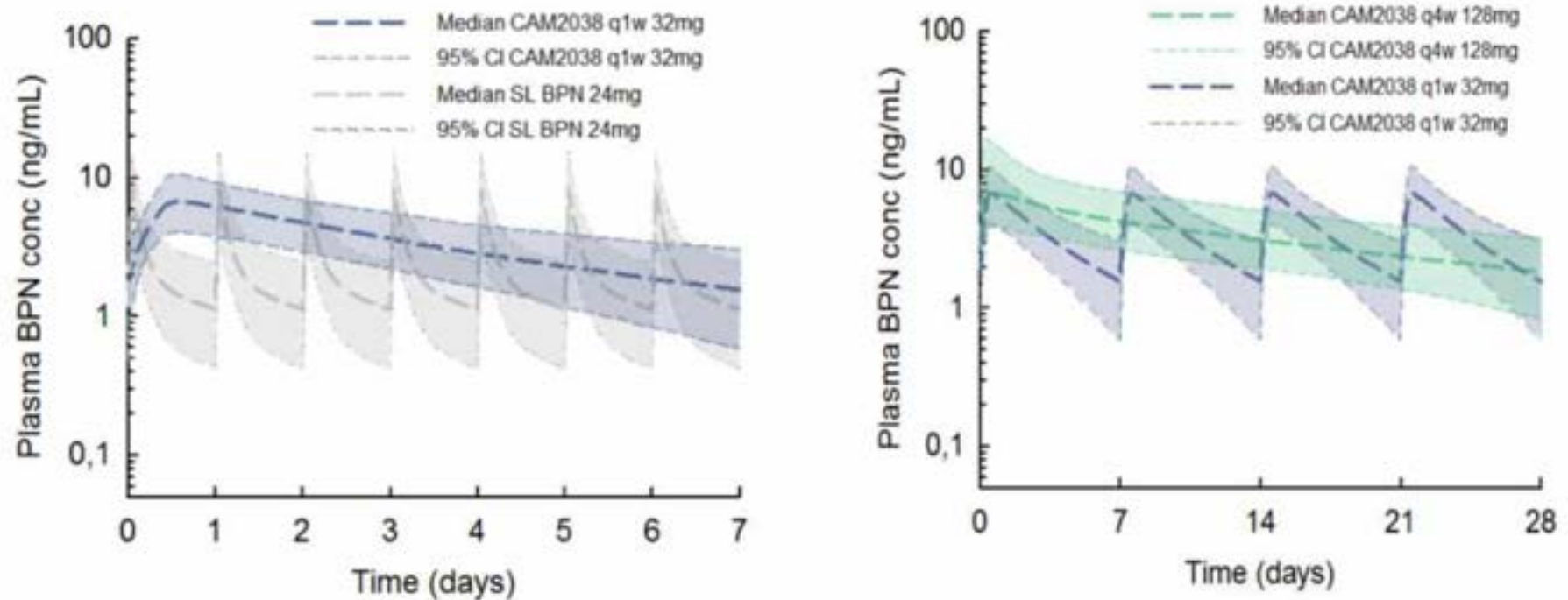


Referenzen: 1. Tiberg F, Johnsson M, Nistor C, Joabsson F. Self-assembling lipid formulations. In: *Long Acting Injections and Implants*. Springer; 2012:315–333. 2. EPAR, Dezember 2018, EMEA/H/C/004651/0000
https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/buvidal-epar-public-assessment-report_en.pdf

Buprenorphin Depot - Blutplasmaspiegel

Figure 2

Buvidal® Weekly and Buvidal® Monthly versus daily SL BPN



Buprenorphin Depot - Blutplasmaspiegel

- Bioverfügbarkeit: 100%
- Maximaler Plasmaspiegel (t_{\max}):
 - Buvidal wtl: = 24h
 - Buvidal mtl: = 6-10 Tage
- Halbwertszeit:
 - Buvidal wtl: = 3-5 Tage
 - Buvidal mtl: = 19-25 Tage

Steady-State Gleichgewicht: nach der 3.-4.Dosis

Buprenorphin Depot-Injektionslösung

Buvidal[®] (8/16/24/32mg) 1x wöchentliche Appl.

Buvidal[®] (64/96/128mg) 1x monatliche Appl.



- Noch nicht in den Erstattungskodex aufgenommen (No Box!)
- § 23e Abs.6: Arzt hat vor Verordnung einer die Wochendosis überschreitenden Depotformulierung zu prüfen, ob Stabilitätskriterien erfüllt (+ Dokumentation)
- Abgabe an PatientIn möglich wenn stabil, andernfalls
→ „ad manus medici“
- Einzelverschreibung: kürzest mögliche Anwendungsdauer
- Applikation nur durch medizinisches Personal

AM-Interaktionen/-Verstoffwechslung

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Morphin 24h retardi- ert	Buprenorphin	Buprenorphin/Naloxon
Medikamenten-Interaktionen	- Anfällig für CYP3A4- und CYP2B6- und CYP2D6-Induktoren und -inhibitoren und QTc-verlängernde Medikamente ^{1,3,18,22}	- Geringer als Methadon-Racemat ^{3,17,18,4}	- Gering (Glucuronidierung) ^{1,4}	- Gering (Dealkylierung) ^{1,5}	- Gering (Dealkylierung) ^{1,7}
Interindividuelle Variabilität	- Hoch ^{1,3,18,22}	- Weniger als Methadon ^{18,4}	- Gering ^{1,4}	- Gering ^{1,5}	- Gering ^{1,7}
Niereninsuffizienz	- Wenig Kumulationsgefahr	- Wenig Kumulationsgefahr	- Kumulationsgefahr	- Keine Kumulationsgefahr	- Keine Kumulationsgefahr
Leberzirrhose	- Vorsicht bei Dosisänderungen; - da die Langzeitwirkung auch von der Proteinbindung abhängt, kann die Anflutung rascher sein und die Wirkung kürzer anhalten, so dass eine Aufteilung der Dosis auf 2 Gaben pro Tag sinnvoll sein kann	- Vorsicht bei Dosisänderungen; - da die Langzeitwirkung auch von der Proteinbindung abhängt, kann die Anflutung rascher sein und die Wirkung kürzer anhalten, so dass eine Aufteilung der Dosis auf 2 Gaben pro Tag sinnvoll sein kann	- Keine Schwierigkeiten zu erwarten	- Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich ⁹	- Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich ⁷ - möglicherweise nachteilig, da auch höhere Plasmakonzentrationen v. a. von Naloxon erreicht werden - kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ⁷

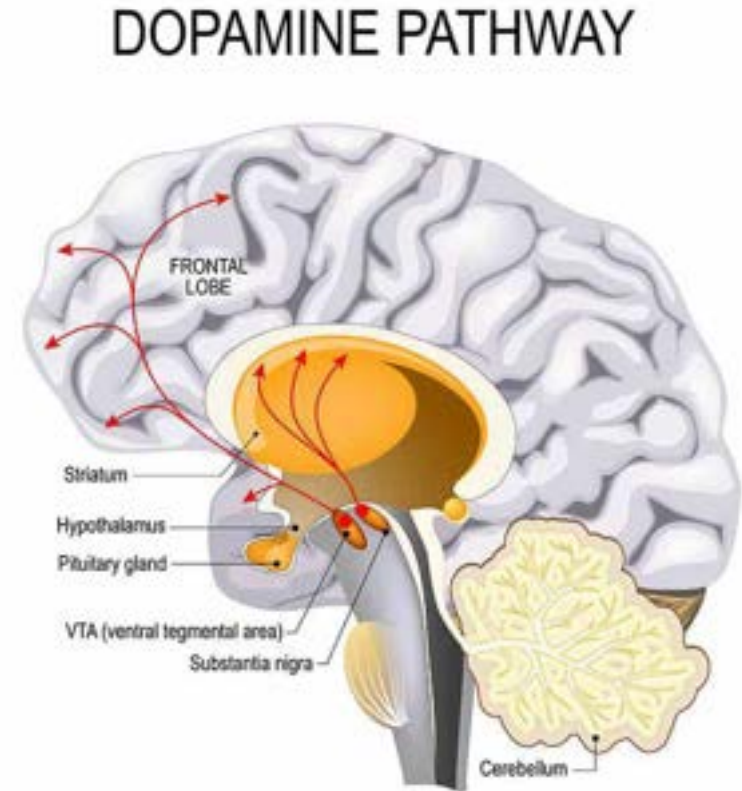
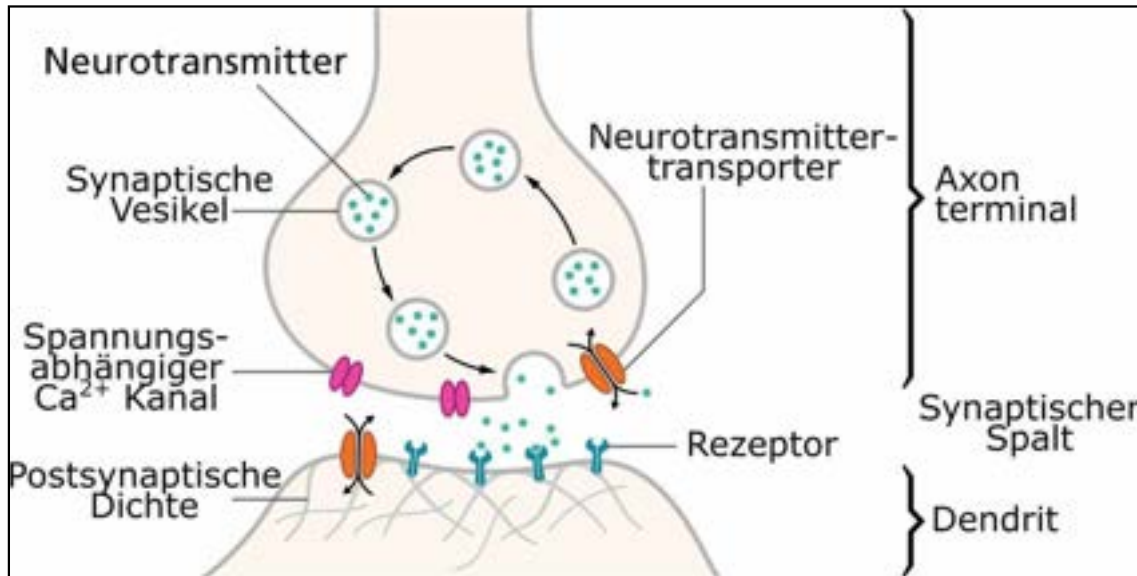
**(Bei)Gebrauch von
Stimulantien**

Um welche Substanzen handelt es sich

1. Kokain
2. Amphetamin/Speed
3. Methamphetamin/Crystal Meth
4. Ecstasy/MDMA
5. Mephedron
6. Methylphenidat (Ritalin[®])
7. Bupropion (Wellbutrin[®])
8. Modafinil

Stimulantien

...Wirkmechanismus



Kokain: hemmt WA von DA, NA u. Serotonin

Amphetamin: fördert Freisetzung von DA, NA u. Serotonin & hemmt WA von DA u. NA

Methamphetamin: fördert Freisetzung von **DA** u. NA

Mephedron: fördert Freisetzung von DA, NA u. Serotonin

Methylphenidat: hemmt WA von DA u. NA (**DA**>NA)

Lisdexamfetamin: hemmt WA von DA u. NA (**NA**>DA)

Bupropion: hemmt WA von DA u. NA

Modafinil: Wirkmechanismus nicht geklärt

© designua – stock.adobe.com

Speed/Amphetamin

...Wirkung

- Pulver (weiss, rosa),
- Vollsynthetisches Produkt; u.a. unter Verwendung von Ephedrin u. Pseudoephedrin.
- Meth(yl)amphetamin („Speed) als Pervitin (synth. 1934; Kampfflieger) bis in die 90er Jahre in Verwendung.
- Applikation: oral, nasal, inhalativ, parenteral
- Wirkung: nach ca. 30 min. (peroral)
- Dauer: ca. 2-4h;

Methamphetamin

...Wirkung

Wirkungseintritt:

- geschnupft nach ca. 3 bis 10 Minuten
- geschluckt nach 30–45 Min.,
- geraucht innerhalb von wenigen Sekunden
- intravenös innerhalb weniger Sekunden

Wirkdauer:

6–30 (!) Std. Die Wirkung kann leicht länger als 24 Stunden anhalten. Methamphetamin wird im Körper langsam abgebaut

Dosierung: übliche durchschnittliche Dosis: 80 - 100 mg EK

0,5 - 1,5g DK

Methamphetamin

...Wirkung

(erwünschte) Wirkungen

- antriebssteigernd, stimulierend
- Gefühl gesteigerter Energie und Kraft
- Gefühl gesteigerter Wachheit und geistiger Klarheit
- Gefühl von Unbeschwertheit bis Euphorie
- erhöhtes Selbstwertgefühl, verminderte Kritikfähigkeit
- erhöhte Risikobereitschaft
- vermindertes Schmerzempfinden,
- Verminderung von Appetit, Hunger u. Durstgefühl

Methamphetamin

...Intoxikation

Akute Überdosierung

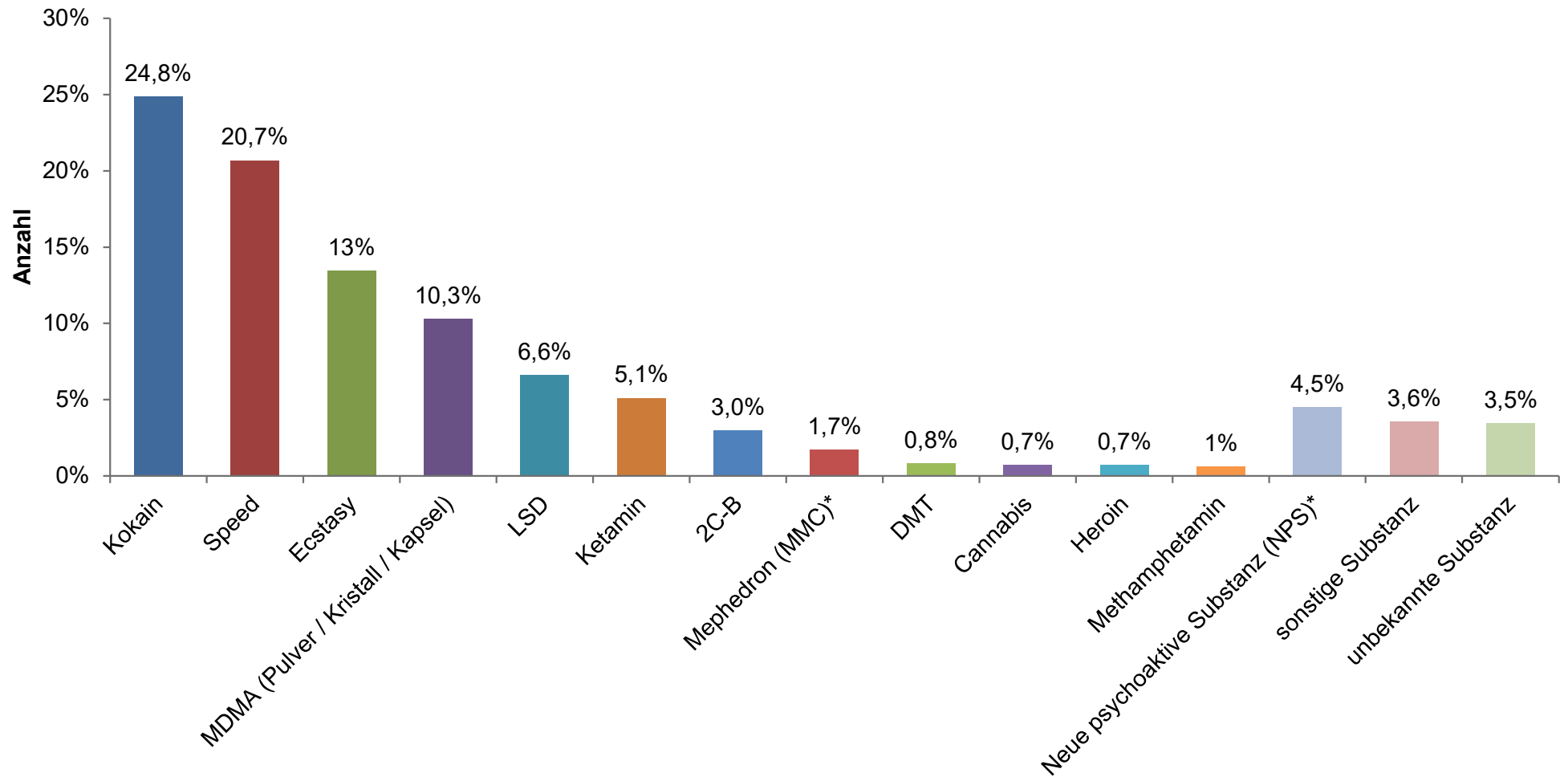
Mögliche lebensgefährlichen Komplikationen:

- Muskelkrämpfe
- Defibrinationssyndrom (Verbrauchskoagulopathie)
- Rhabdomyolyse (mit Nierenversagen)
- Schlaganfall
- Herz-Kreislaufversagen
- Hirnblutungen

Todesfälle sind selten - treten vorwiegend nach iv Injektion auf.
Risikogruppen: Personen mit kardiopulmonalen Erkrankungen, arteriellem Bluthochdruck oder Asthma.

Substanzen

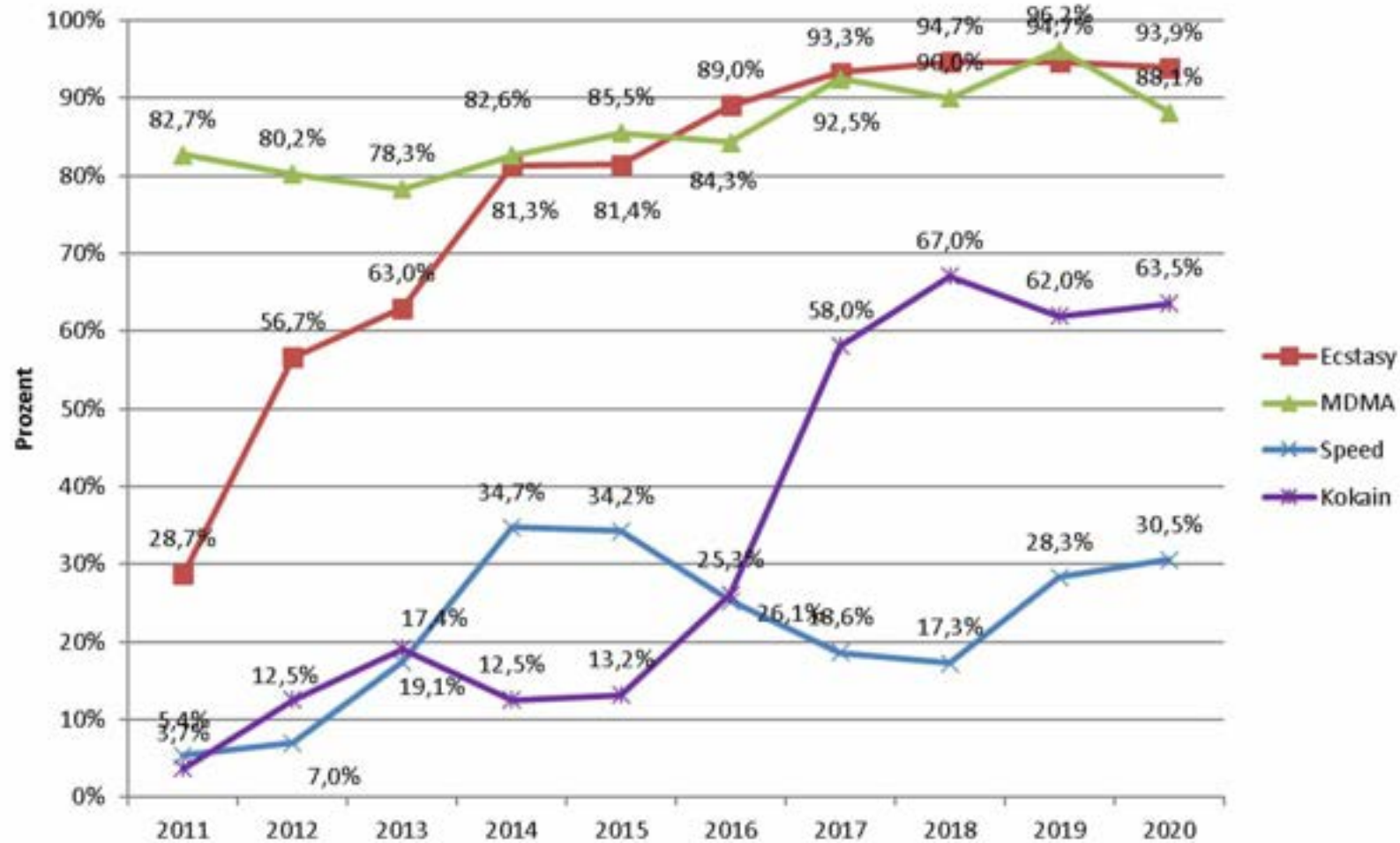
Häufigkeit der vermuteten Substanzen nach Abgabebezeichnung
2020 (N = 982)



Quelle: checkit! – Suchthilfe Wien gGmbH

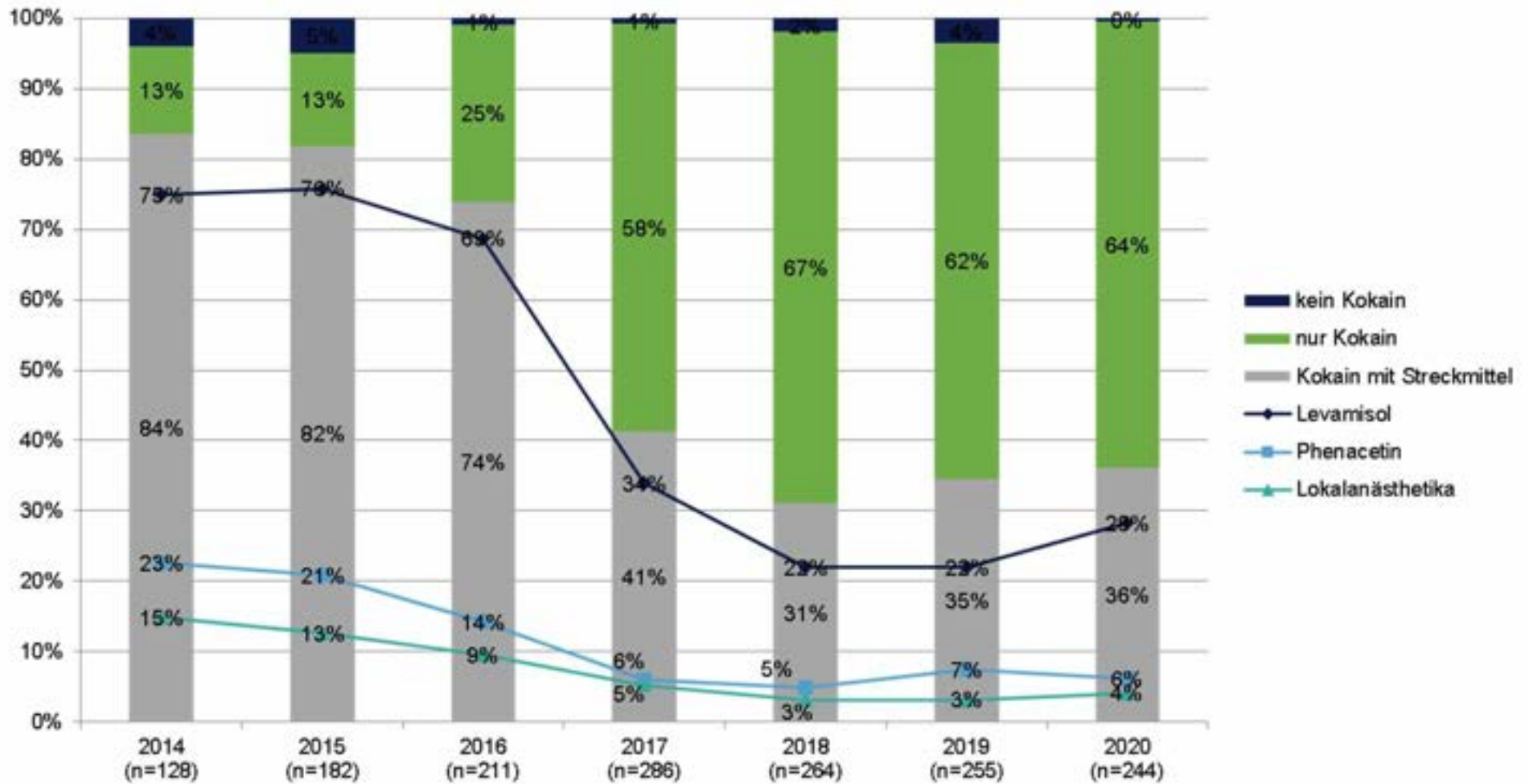
Dynamischer Markt

Abb.14/ checkit!: Anteil der Proben, die ausschließlich den erwarteten Inhaltsstoff enthielten (2011-2020)

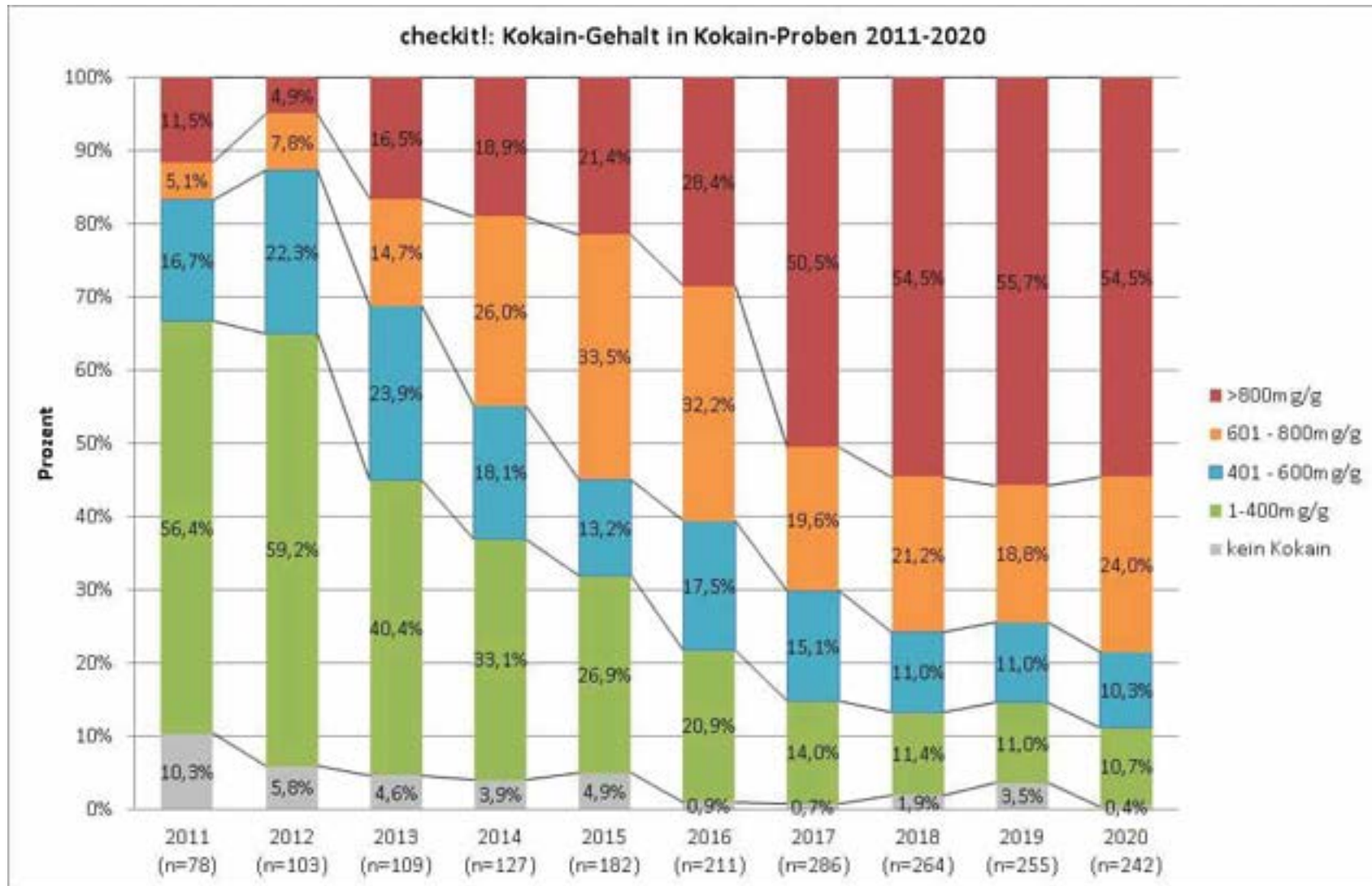


Quelle: checkit! – Suchthilfe Wien gGmbH

Zusammensetzung Kokain Proben und Streckmittelanteile 2014-2020

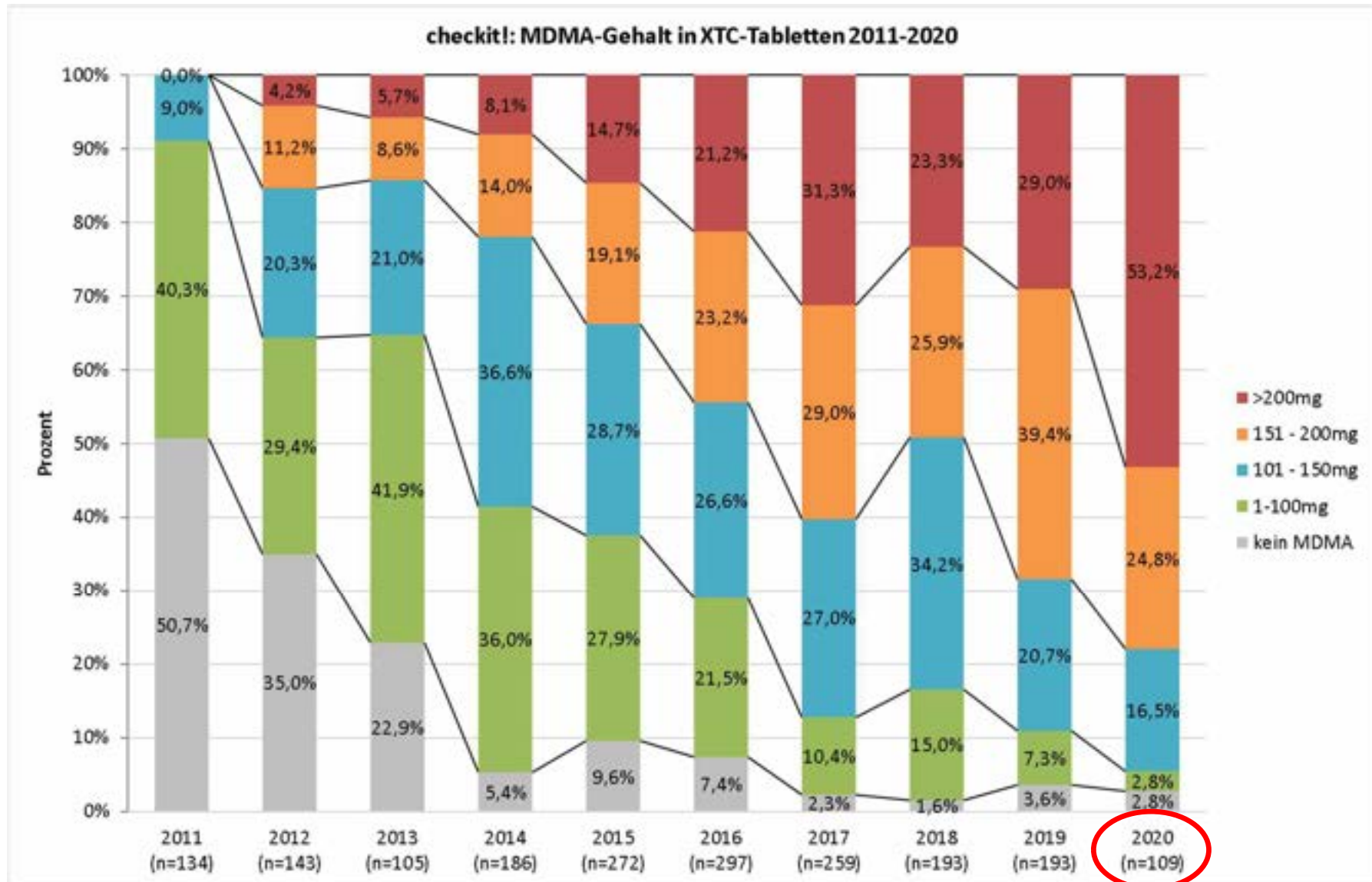


Wirkstoffgehalt Kokain 2011-2020



Quelle: checkit! – Suchthilfe Wien gGmbH

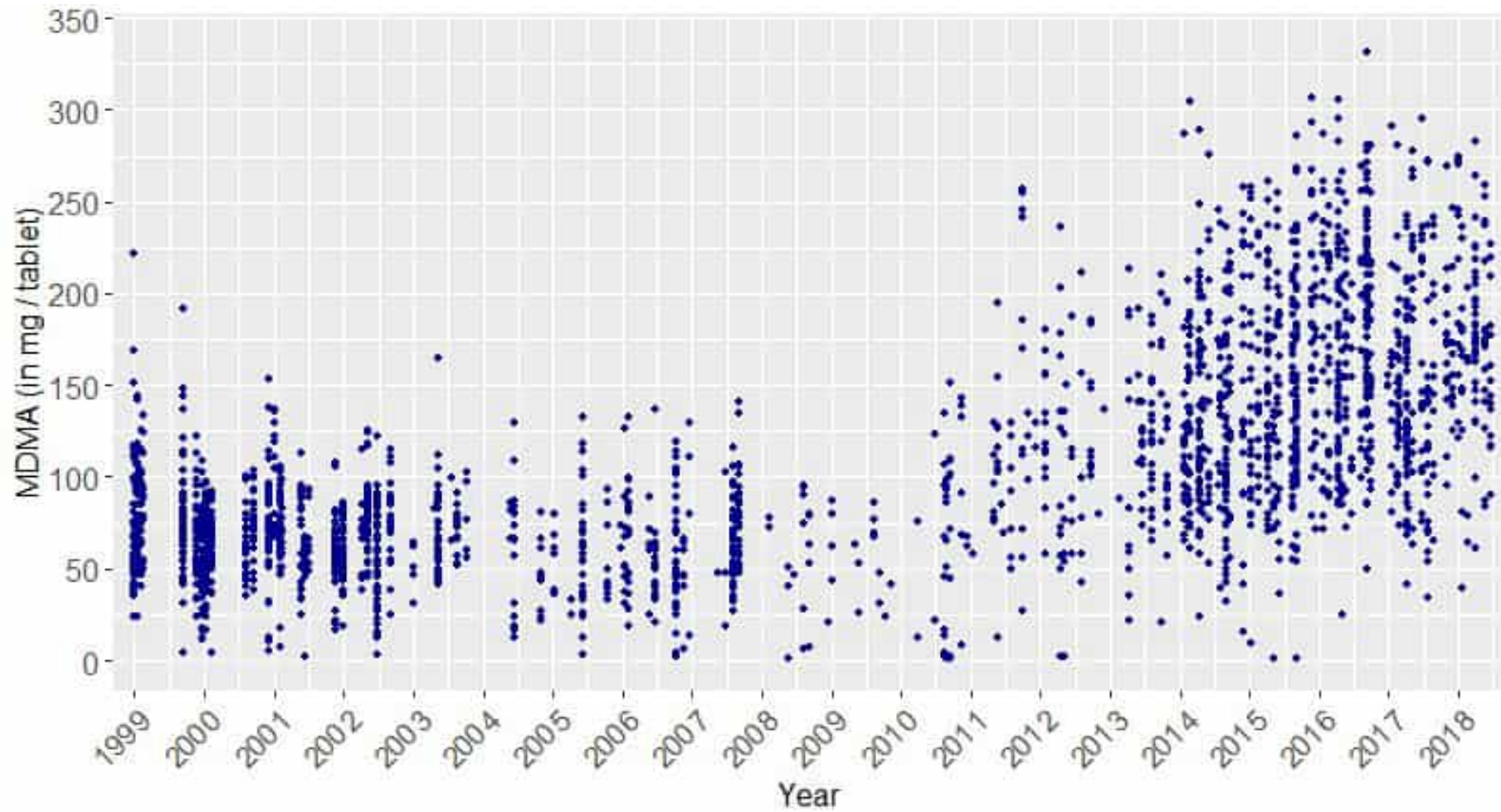
MDMA-Gehalt in XTC-Tabletten 2011-2020



Quelle: checkit! – Suchthilfe Wien gGmbH

MDMA Gehalt in Ecstasy Tabletten 1999 – 2018

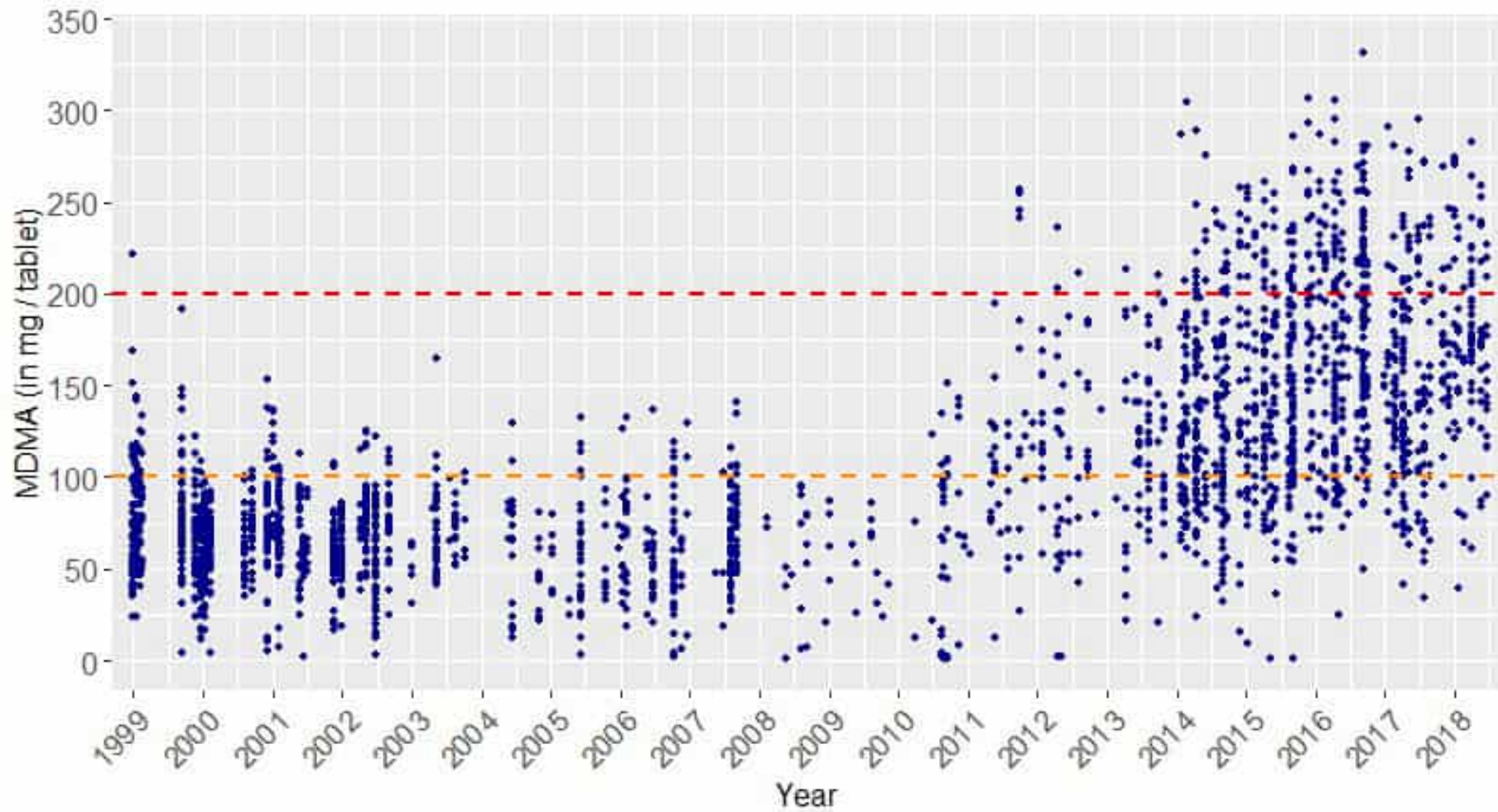
N = 2.426



Source: checkit! Suchthilfe Wien gGmbH

MDMA Gehalt in Ecstasy Tabletten 1999 – 2018

N = 2.426



Source: checkit! Suchthilfe Wien gGmbH

Opioid-Agonistenbehandlung und ADHS

ADHS und Substanzabhängigkeit

- Menschen mit ADHS haben erhöhtes Risiko eine Substanzabhängigkeit zu entwickeln
 - 3-fach erhöht für Alkoholabhängigkeit
 - 8-fach erhöht für Drogenabhängigkeit
 - 9-fach erhöht für Tabakabhängigkeit bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen
- ADHS bei Substanzabhängigen assoziiert mit schwerem Verlauf
 - Früherer Beginn der Abhängigkeit
 - Mehr Suizidversuche
 - Mehr Hospitalisierungen
 - Höhere Wahrscheinlichkeit für Poly-Substanzgebrauch
 - Geringere Abstinenzwahrscheinlichkeit
 - Geringere Therapieadhärenz

ADHS und Substanzabhängigkeit: Gründe für gemeinsames Auftreten

- Genetische Gemeinsamkeiten (v.a. im Bereich des Dopamintransporter-Systems)
- Neurobiologische Gemeinsamkeiten (z.B. relativer Dopaminmangel im Reward-System)
- Gemeinsame Risikofaktoren
- Folgen des ADHS:
 - Selbstmedikation des Dopaminmangels (v.a. Nikotin, THC und Kokain)
 - Vermehrte Impulsivität und Risikobereitschaft, gestörte Emotionsregulation, erhöhte Reagibilität auf Umgebungsreize
 - Verminderte Aktivierung durch Belohnung, v.a. bei Aufschub: Bedürfnisse müssen rasch befriedigt werden
 - Schulabbrüche
- Problematische Peer Groups
- Besonders erhöhtes Risiko bei Störung des Sozialverhaltens bzw. antisozialer PST

Komorbidität ADHS und Sucht

- Überlappende Symptome
- ADHS bedingte Störungen sind individuell verschieden und unterschiedlich ausgeprägt, trotz interindividuell großer Übereinstimmung
- Assoziiert mit schlechterem Verlauf der Substanzabhängigkeit und schlechterem Ansprechen auf ADHS-Therapie
- Schwierige Diagnosestellung
- ADHS in der Kindheit, adultes ADHS → unterschiedliche Störungsbilder? (Moffitt et al. 2015; Agnew-Blais et al. 2016; Caye et al. 2016)

ADHS und Sucht

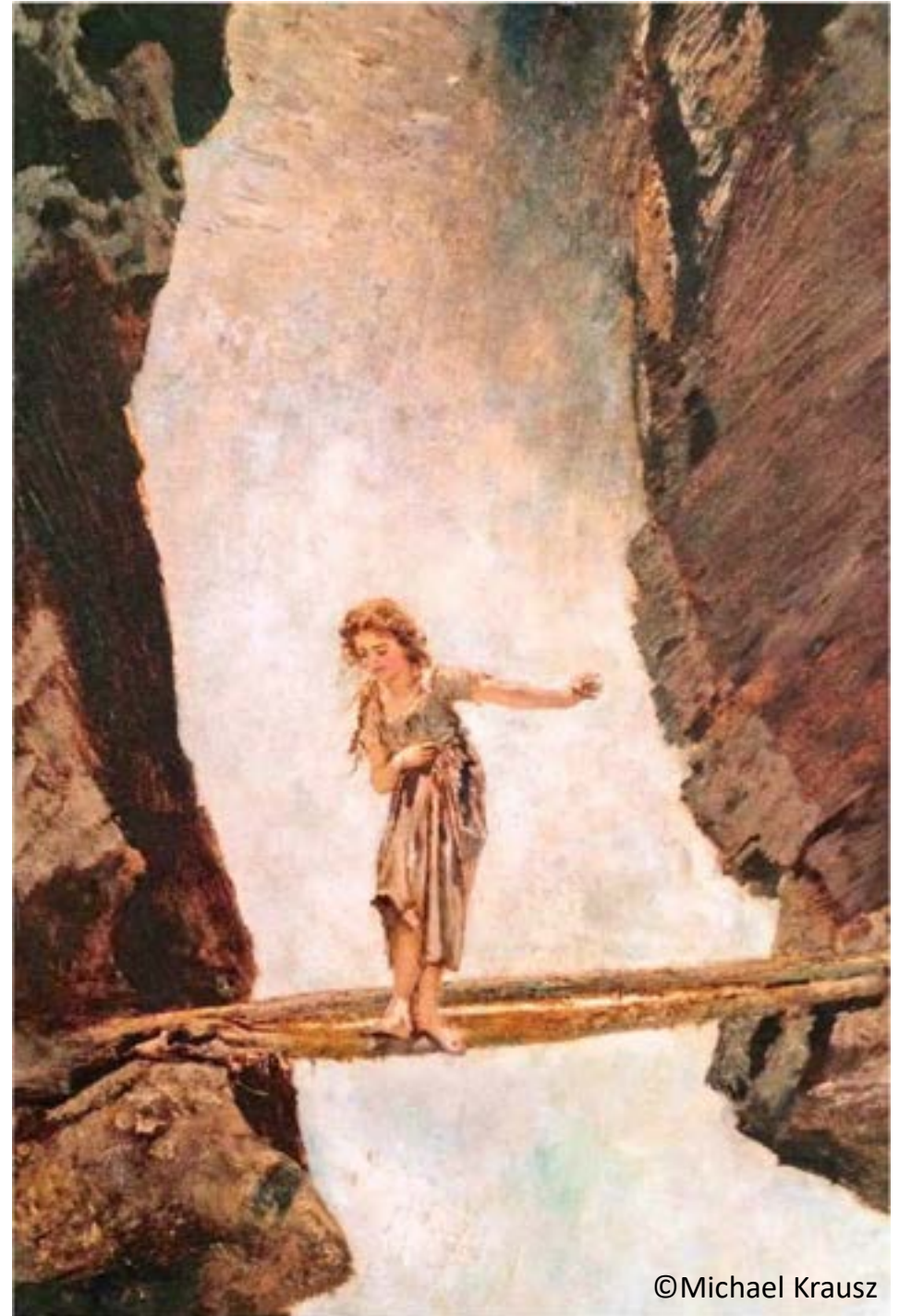
...Diagnose

- Standardisierte Selbstbeurteilungsskalen, Fremdratings und Interviews (ASRS, WURS-K, HASE, DIVA) erleichtern die Diagnostik und sichern diese ab, **können die klinische Entscheidung über die Diagnose jedoch nicht ersetzen.**
- Insbesondere die Überlappung der Symptome beider Störungen ist herausfordernd.
- Die Diagnostik der ADHS im Erwachsenenalter ist ein klinischer Entscheidungsprozess.
- Der Fremdanamnese kommt besondere Bedeutung zu, insb. zur Beurteilung der Symptome vor Beginn des Substanzkonsums.

„Substitution“ mit Stimulantien

- Off-label Therapie
- Eher weniger wirksam bei alleiniger Abhängigkeit von Amphetaminen
- Eher wirksam bei komorbiden ADHS
- Gemischte Evidenz für Kokainabhängigkeit
- Eher ret. Amphetamine als MPH oder LDX
- Hohe Dosen effektiver als tiefe (in Studien meiste tiefe Dosen verwendet)
- Eher effektiv bei entzogenen Patienten als bei aktiv Konsumierenden

**Danke für die
Aufmerksamkeit!**



©Michael Krausz